

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mardi 12 juillet 1898, à 1 heure

PAR

Albert RICHAUD

LICENCIÉ ÈS SCIENCES NATURELLES

ANCIEN PRÉPARATEUR DES TRAVAUX DE MICROGRAPHIE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

PHARMACIEN EN CHEF DE L'HOSPICE D'IVRY

ANCIEN INTERNE, LAURÉAT DES HOPITAUX DE PARIS

(MÉDAILLE D'ARGENT 1892-1894. MÉDAILLE D'OR 1895).

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DE

L'HOMOCRÉOSOL

Président : M. POUCHET, professeur.

CORNIL, professeur.

Juges : MM. { CHASSEVANT, { agrégés.

ANDRÉ,

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

512 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mardi 12 juillet 1898, à 1 heure

PAR

Albert RICHAUD

LICENCIÉ ÈS SCIENCES NATURELLES

ANCIEN PRÉPARATEUR DES TRAVAUX DE MICROGRAPHIE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

PHARMACIEN EN CHEF DE L'HOSPICE D'IVRY

ANCIEN INTERNE, LAURÉAT DES HOPITAUX DE PARIS

(MÉDAILLE D'ARGENT 1892-1894. MÉDAILLE D'OR 1895).

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DE

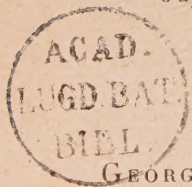
L'HOMOCRÉOSOL

Président : M. **POUCHET**, professeur.

CORNIL, professeur.

Juges : MM.

CHASSEVANT, } agrégés.
ANDRÉ, }



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, EDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. BROUARDEL.
	Professeurs.	MM.
Anatomie.		FARABEUF.
Physiologie.		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		{ HUTINEL.
		{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE
Anatomie pathologique.		CORNIL.
Histologie.		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.		TERRIER.
Matière médicale et Pharmacologie.		POUCHET.
Thérapeutique.		LANDOUZY.
Hygiène.		PROUST.
Médecine légale.		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.		CHANTEMESSE.
Clinique médicale.		{ POTAIN.
		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.		{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques.		{ GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		{ FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses.		JOFFROY.
		RAYMOND.
Clinique chirurgicale.		{ BERGER.
		{ DUPLAY.
		{ LE DENTU.
Clinique ophtalmologique.		{ TILLAUX.
Clinique des voies urinaires.		{ PANAS.
		{ GUYON.
Clinique d'accouchements.		{ BUDIN.
		{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON.	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef des tra-	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	vaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	RICARD.	WIDAL.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

CONTRIBUTION
A
L'ÉTUDE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
DE
L'HOMOCRÉOSOL

INTRODUCTION

Les progrès incessants de la chimie et particulièrement les progrès réalisés dans l'ordre de l'analyse et de la synthèse organiques ont, dans ces dernières années, profondément retenti dans le domaine de la thérapeutique et de la physiologie.

Des corps purs, de constitution nettement définie, tendent de plus en plus à remplacer les médicaments complexes des anciennes Pharmacopées.

Il n'est pas douteux que, considérées à un point de vue tout à fait général, ces tendances de la thérapeutique moderne sont des plus louables et qu'elles méritent d'être encouragées.

Aux notions souvent complexes que nous possédons sur l'action de tel ou tel médicament sur l'organisme, elles tendent en effet à substituer des données précises dont la connaissance est souvent un guide précieux pour le traitement d'une affection déterminée.

Toutefois, l'évolution de la thérapeutique vers le but que nous venons d'indiquer est si rapide qu'on se prend parfois à craindre qu'elle ne le dépasse.

Nous assistons en effet, depuis quelques années, à un engouement vraiment inquiétant pour les corps qui sortent des laboratoires des chimistes : de là, cet encombrement où le véritable médecin, le praticien ne se reconnaît déjà plus.

Faut-il pour cela regretter le mouvement que nous signalons et essayer de l'enrayer ? Évidemment non : il faudrait seulement le diriger ; il faudrait que ceux qui s'attachent à l'étude d'un corps nouveau fissent cette étude sans idée préconçue, sans se laisser guider par le désir, souvent trop vif, de reconnaître à ce corps des propriétés thérapeutiques, avec en un mot le seul souci de la vérité scientifique.

Certes, c'est faire œuvre utile que de doter la thérapeutique d'un médicament nouveau vraiment efficace ; mais, c'est faire œuvre plus utile encore que de la débarrasser d'un médicament inefficace et partant dangereux.

C'est dans cet esprit que nous avons entrepris et poursuivi le présent travail. Nous l'avions conçu plus étendu, plus complet et partant plus instructif. On verra, dans ce qui va suivre, que nous nous sommes heurté à des difficultés matérielles qui ne nous ont pas permis d'en réaliser intégralement le plan primitif qui était le suivant :

1° Reprendre l'histoire chimique encore incomplète de certains corps entrant dans la composition de la créosote et notamment celle de l'homocréosol :

2° Étudier la composition encore mal connue de la

portion des goudrons de hêtre qui restent comme résidus après la préparation de la créosote, c'est-à-dire la portion de ces goudrons qui contient des produits passant à la distillation à une température supérieure à 220° ;

3° Étudier avec soin le pouvoir bactéricide, l'équivalent toxique et les propriétés thérapeutiques de l'homocréosol ;

4° Comparer les résultats obtenus à ces différents points de vue avec ceux fournis par l'étude expérimentale du gaïacol et du créosol ; essayer de conclure de cette comparaison à l'action propre de chacun de ces éléments dans l'action thérapeutique générale de la créosote et peut-être aussi à la préférence que, dans la pratique, et suivant le but à atteindre, il conviendrait d'accorder à l'un ou à l'autre de ces corps ;

5° Enfin, étant données les relations chimiques étroites qui existent entre le gaïacol, le créosol et l'homocréosol, essayer de saisir le sens et la nature des modifications apportées dans la molécule du gaïacol par l'introduction successive dans cette molécule des groupements carbonés très simples qui la différencient de celle de ses deux homologues.

C'était, comme on le voit, tout un travail d'ensemble sur une question intéressant au premier chef la thérapeutique et la pharmacologie que, un peu témérairement, nous nous étions proposé de présenter pour cette thèse inaugurale.

Après de longs mois d'efforts, nous avons le regret de le laisser inachevé. Nous avons pu toutefois préparer de l'homocréosol en quantité notable, étudier son pouvoir

antiseptique et déterminer son équivalent toxique, obtenir deux dérivés nouveaux, l'acétate et le benzoate ; enfin, effleurer le côté clinique de la question.

Si les difficultés que nous avons rencontrées nous ont rendu plus modeste, elles ne nous ont pourtant pas découragé. Nous nous proposons en effet de continuer ces recherches et nous espérons pouvoir, bientôt faire connaître des résultats qui viendront compléter ceux que nous présentons aujourd'hui et donner à toute cette question le caractère d'ensemble et de généralité qui en doit constituer le principal intérêt.

Nous exposerons nos recherches dans l'ordre que nous avons déjà indiqué. Nous devons toutefois pour la clarté du sujet faire un historique rapide des travaux qui ont contribué à élucider la question si complexe et si difficile de la composition chimique de la créosote.

Mais auparavant il nous reste un devoir à remplir, agréable entre tous, celui de remercier les maîtres qui durant le cours de nos études ont bien voulu guider et encourager nos efforts.

Que M. le P^r GUIGNARD nous permette tout d'abord de lui exprimer notre vive gratitude pour le bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

M. le P^r BOURQUELOT nous a bien souvent aidé de ses conseils ; il veut bien encore aujourd'hui s'intéresser à nos efforts, nous lui en sommes profondément reconnaissant.

C'est dans le laboratoire de M. RADAIS, chargé de cours à l'Ecole de pharmacie, que nous avons appris les éléments de la bactériologie : nous n'oublions pas quelle

a été son obligeance et de combien nous lui sommes redevable.

MM. MEILLÈRE et HÉRET, pharmaciens des hôpitaux, ont été pour nous des amis autant que des maîtres, nous les prions de croire à toute notre gratitude.

M. le D^r BRAULT fut notre premier maître dans les hôpitaux. Nous conservons de l'année passée dans son service le plus agréable des souvenirs et nous lui gardons la plus sincère reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A l'hôpital Laënnec, dans le service de M. le P^r LANDOUZY, nous avons appris, en même temps que l'importance de la pathologie générale, tout ce que le médecin pouvait et devait attendre d'une thérapeutique bien dirigée.

Nous sommes heureux de pouvoir remercier M. le D^r HUMBERT, professeur agrégé à la Faculté de Médecine, chirurgien de l'hôpital du Midi, pour toutes les marques de sympathie qu'il nous a données.

M. BÉHAL, maître de conférences à la Faculté des Sciences, pharmacien en chef de l'hôpital du Midi, n'a pas été seulement pour nous un maître éclairé, il a été aussi un ami. Ce n'est pas assez dire que l'idée première de ce travail lui appartient, nous devons ajouter que c'est grâce à ses conseils et à ses encouragements de tous les jours que nous avons pu le poursuivre. Il sait combien nous lui sommes attaché ; qu'il nous permette de dire ici combien nous sommes fier d'avoir travaillé à ses côtés et sous sa direction.

Nous gardons du long séjour que nous avons fait à

l'hôpital Andral, dans le service de M. le P^r DEBOVÉ, un souvenir particulièrement ému et reconnaissant. Par l'extrême bienveillance qu'il nous a témoignée quand nous avons l'honneur d'être son interne en pharmacie, par les nombreuses preuves qu'il nous a données depuis de l'intérêt qu'il veut bien nous porter, il nous a rendu impuissant à nous acquitter jamais de la dette de reconnaissance que nous avons contractée envers lui. Qu'il nous laisse du moins lui dire tout l'affectueux respect que nous lui gardons.

A l'hôpital Andral se rattache aussi pour nous le souvenir du temps trop court à notre gré que nous avons passé dans le service de M. le D^r A. MATHIEU. En nous faisant l'honneur de nous accepter comme collaborateur il nous a donné une preuve de confiance et d'intérêt dont nous ne saurions trop le remercier.

M. le P^r Gabriel POUCHET a bien voulu nous admettre dans son laboratoire et guider les recherches physiologiques et bactériologiques que nous désirions entreprendre avec les corps que nous avons préparés. Ses savants conseils ont rendu particulièrement facile et agréable cette partie de notre travail : qu'il nous permette de lui en témoigner ici toute notre reconnaissance.

Il veut bien aujourd'hui nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse : c'est une nouvelle marque d'intérêt dont nous sentons tout le prix et dont nous le remercions bien vivement.

M. le D^r GOMBAULT, avec sa bienveillance et sa bonne grâce habituelles, nous a ouvert son service de l'hospice d'Ivry et nous a autorisé à y faire quelques recherches de

clinique expérimentale ; nous sommes heureux de lui adresser nos bien sincères remerciements.

Nous devons aussi remercier M. le D^r GILBERT, professeur agrégé à la Faculté de Médecine, médecin de l'hôpital Broussais, qui a bien voulu nous permettre de faire quelques expériences au laboratoire de thérapeutique de la Faculté.

M. BONJEAN, chef du laboratoire du Comité consultatif d'hygiène de France ; MM. DIMITRI et DEJEAN, préparateurs au même laboratoire, nous ont prêté dans l'exécution de la partie bactériologique de ce travail un concours des plus précieux. Nous avons pu en outre, grâce à leur inépuisable complaisance, largement profiter de notre séjour dans ce laboratoire modèle pour nous familiariser avec les méthodes si rigoureuses qu'on y applique à l'analyse des eaux d'alimentation. C'est dire que nous leurs devons beaucoup et que nous sommes heureux de profiter de l'occasion qui nous est offerte de leur témoigner l'expression de notre amicale reconnaissance.

Au cours de ce travail nous avons souvent eu recours à l'aimable concours de nos amis FOURNIER, SAINTON, BLAISE et MASSON, nous leur adressons nos affectueux remerciements.

CHAPITRE PREMIER

I. — Résumé des travaux qui ont servi à établir la composition chimique de la créosote.

En 1832, Reichenbach obtenait, dans la distillation du goudron de hêtre, un liquide qu'il purifiait par un traitement assez long et auquel il donnait le nom de créosote, voulant ainsi rappeler une de ses principales propriétés.

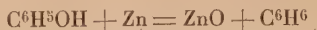
Reichenbach considérait ce liquide comme un corps unique auquel il assigna même des constantes physiques. D'après lui, en effet, la créosote bouillait à 203° et avait une densité de 1,033 à 1,040.

Un peu plus tard, Hlasiwetz, étudiant la créosote de Blansko, en Bohême, obtint, en traitant ce liquide par la potasse alcoolique, un composé cristallin qu'il put isoler. En traitant ensuite ce composé par l'acide chlorhydrique, il obtint deux corps nouveaux. L'un était le créosol, l'autre le gaïacol, qu'il identifia avec un corps déjà obtenu dans la distillation de la résine de gaïac.

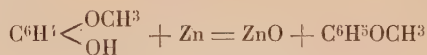
Mais, le travail le plus important sur ce sujet est dû à Marasse et remonte à 1868. Marasse ayant reconnu la difficulté sinon l'impossibilité de séparer la créosote en ses composants, soit par distillation fractionnée, soit par la transformation en composés cristallins, se servit d'une

méthode d'analyse tout autre, dont le principe a été indiqué par Böeyer et que voici :

Quand on chauffe un corps à fonction phénolique avec de la poudre de zinc, on obtient le carbure correspondant au phénol. Ainsi, le phénol ordinaire, distillé sur de la poudre de zinc, donne du benzène et de l'oxyde de zinc ;



La poudre de zinc au contraire n'agit pas sur les fonctions éthers de phénol ; en effet, l'anisol soumis à ce traitement reste intact. Mais si on soumet à ce traitement un un corps renfermant dans sa molécule à la fois une fonction phénol et une fonction éther de phénol, ce corps perd son oxygène phénolique. C'est ainsi que le gaïacol donne l'anisol.



Partant de ce principe, Marasse divisa sa créosote en différentes fractions : à savoir, une fraction contenant les produits passant au-dessus de 200° ; une fraction bouillant de 200°-217° : enfin une troisième bouillant de 217°-220°.

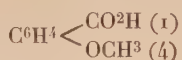
De la première portion il put facilement isoler le phénol en nature.

La seconde, de beaucoup la plus abondante, traitée par le zinc dans les conditions que j'ai indiquées lui donna du toluène et de l'anisol. Or ces deux corps ne peuvent être contenus dans la créosote, puisque celle-ci se dissout entièrement dans les alcalis. Mais d'après le principe de Böeyer, chacun d'eux peut provenir du dérivé hydroxyphé-

nolé correspondant, à savoir, le toluène du crésylol et l'anisol du gaïacol.

D'autre part, en faisant agir la potasse caustique en fusion sur cette fraction de la créosote, Marasse obtint du crésylol et de la pyrocatechine provenant de la décomposition du gaïacol.

Marasse put même démontrer que le crésylol qui existe dans la créosote est du paracrésylol. En effet, ce crésylol traité par l'iodure de méthyle donne un éther qui, oxydé, fournit de l'acide anisique, corps de constitution bien connue et qui conduit à considérer le crésylol d'où l'on est parti comme étant le dérivé para. On sait en effet que l'acide anisique est l'acide paraméthoxybenzoïque.



Le travail de Marasse, véritable modèle d'analyse immédiate, si l'on considère l'époque où il fut publié, prêtait néanmoins à quelques critiques. Marasse, en effet, avait eu recours à des réactions un peu violentes et pouvant donner lieu à des transpositions moléculaires.

La question était assez importante pour mériter d'être reprise dans des conditions nouvelles, plus précises, à l'abri de toute critique. C'est ce que firent MM. Béhal et Choay dans un travail devenu classique et que nous allons résumer aussi brièvement que possible.

Ils préparèrent d'abord synthétiquement tous les monophénols qui peuvent exister normalement dans la créosote et ils en firent les benzoates. Ils préparèrent de même synthétiquement le gaïacol. Une fois en possession de corps

purs pouvant leur servir d'étalons, ils purent aborder le problème qu'ils se proposaient de résoudre, à savoir la détermination aussi rigoureuse que possible de la composition qualitative et quantitative de la créosote officinale.

Cette créosote étant constituée par un mélange de monophénols et d'éthers monométhyliques de diphenols, il fallait tout d'abord séparer ces deux catégories de composés. La distillation fractionnée ne conduisant à aucun résultat quand on opère sur un pareil mélange, ils employèrent, en la modifiant, la réaction de Zeisel qui est la suivante : quand on chauffe un éther méthylique de phénol avec l'acide iodhydrique, cet éther est saponifié, il se forme du phénol et de l'iodure de méthyle ; le gäiacol dans ces conditions donne la pyrocatéchine. Mais cette réaction qui réussit bien quand on opère sur de petites quantités, n'est pas pratique en grand, d'abord parce que l'acide iodhydrique est d'un prix élevé et ensuite parce qu'il a une action réductrice. MM. Béhal et Choay montrèrent qu'on pouvait atteindre le même but avec l'acide bromhydrique à 100°. Plus tard, ils ont même reconnu que l'acide chlorhydrique saturé à 0° et chauffé à 180° en autoclave peut également servir d'agent de déméthylation.

D'autre part, les monophénols sont facilement entraînés par la vapeur d'eau, les diphenols ne le sont pas.

Nous n'entrerons naturellement pas ici dans le détail des opérations que nécessitent la séparation et la diagnose des monophénols. Pour donner une idée de la longueur et de la difficulté de ces opérations il nous suffira de dire qu'il n'a pas fallu à M. Béhal moins de cinq semaines

d'un travail assidu de dix heures par jour pour arriver à trouver à la distillation des points fixes.

MM. Béhal et Choay ont pu ainsi caractériser dans la créosote de hêtre et de chêne les monophénols suivants :

Phénol ordinaire.
Orthocrésylol.
Métacrésylol.
Paracrésylol.
Ortho-éthylphénol.
Métaxyénol, 1, 3, 4.
Métaxyénol, 1, 3, 5.

Ce premier point établi, il restait encore à isoler et à caractériser les éthers monométhyliques des diphénoles. Or les éthers monométhyliques des diphénoles possèdent la propriété de donner avec les bases terreuses ou alcalino-terreuses des sels peu ou pas solubles dans l'eau et dans l'alcool méthylique. Les monophénols donnent au contraire dans ces conditions des sels généralement solubles. Cette propriété permet de les séparer. Nous ne décrivons pas ici les opérations que nécessite cette séparation ; nous aurons en effet à y revenir dans un instant, lorsque nous nous occuperons de la préparation de l'homocréosol.

Ajoutons seulement que cette méthode de séparation appliquée à l'isolement et à la diagnose des éthers monométhyliques des diphénoles a permis à MM. Béhal et Choay de caractériser dans la créosote de hêtre 25 pour 100 de gaïacol et 35 pour 100 de créosol et d'homocréosol.

A côté de tous ces corps, la créosote renferme encore de petites quantités d'autres produits. Nous citerons seule-

ment pour mémoire ces thiophénols qui, possédant les propriétés des phénols, les accompagnent avec énergie; un corps ou peut-être une série de corps qui possèdent la propriété de donner naissance à une matière bleue en présence de l'ammoniaque et de l'air. Enfin il peut exister des traces de propylphénols ou des composés correspondants, un peu de cérulignol; peut-être un méthyl-éthylgaïacol. En somme, on le voit, ce que nous savons aujourd'hui de la créosote nous montre combien nous sommes loin de l'idée de Marasse qui la considérait comme constituée par un corps unique. De tous les corps qui la constituent, le plus important paraît être, jusqu'ici, le gaïacol et c'est aujourd'hui par le dosage de ce corps qu'on apprécie la valeur d'une créosote.

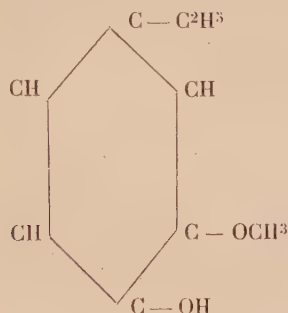
On pouvait toutefois se demander si cette faveur plus grande dont jouit le gaïacol n'est pas due à l'ignorance presque complète où nous sommes des propriétés des autres éthers monométhyliques qui l'accompagnent dans la créosote. Déjà d'ailleurs, M. Gilbert a pu étudier le créosol. Il a observé qu'employé en badigeonnages, le créosol se montrait antipyrétique à la façon du gaïacol et que de plus il était moins toxique que ce dernier corps.

Il nous a semblé que l'étude de l'homocréosol, à ces différents points de vue, méritait aussi d'être faite, et que, grouper ensuite, puis comparer dans leur ensemble les résultats obtenus dans l'étude de ce groupe de corps, ce serait très heureusement compléter l'histoire de la créosote. Nous nous sommes malheureusement heurté dans ce travail à une grosse difficulté matérielle. Nous avons eu mille peines à obtenir en quantité notable et à l'état de pureté absolue le

produit que nous voulions étudier. Or il est évident que dans des expériences de cette nature la pureté rigoureuse du corps que l'on se propose d'étudier est une condition fondamentale.

II. — Étude chimique de l'Homocréosol et de certains de ses dérivés.

L'homocréosol est un corps à la fois phénol et éther de phénol qui dérive du gaïacol par substitution d'un atome d'hydrogène par un radical C^2H^5 . On peut, sans tenir compte des doubles liaisons du noyau benzénique, le représenter par la formule suivante :



En effet, ce composé, méthylé, donne ensuite par oxydation de l'acide vétratrique (Béhal).

Ainsi que je l'ai dit précédemment, on le rencontre dans la créosote officinale, associé au créosol et au gaïacol. Toutefois, en raison même de son point d'ébullition notablement plus élevé que celui du gaïacol et de la créosote elle-même, on doit s'attendre à ne le rencontrer qu'en faible quantité dans ce dernier produit. Au con-

traire, on doit, *a priori*, espérer le rencontrer en beaucoup plus grande quantité dans les portions des huiles lourdes de hêtre qui passent à la distillation à une température supérieure à 220°.

Aussi était-ce ces huiles lourdes que j'avais tout d'abord songé à utiliser pour la préparation de l'homocréosol. M. Barillot qui, dans son usine de Vesvres, s'occupe spécialement de la préparation du gaïacol, voulut bien, avec une bonne-grâce dont je suis heureux de le remercier ici, me faire adresser une certaine quantité de cette huile lourde (1). M. Barillot ne put malheureusement surveiller lui-même cet envoi et je reçus un produit défectueux, contenant d'énormes quantités d'eau, jusqu'à 60 à 80 pour 100.

La distillation et la rectification d'une quantité relativement considérable de ce produit me prirent beaucoup de temps et me donnèrent un rendement insignifiant. Cet essai malheureux me fit provisoirement renoncer au traitement de ces produits et m'engagea à essayer de retirer l'homocréosol des tourteaux strontianiques qui servent à la préparation du gaïacol. C'était en somme m'adresser à la créosote elle-même.

Je décrirai ici la méthode employée pour la préparation de ces tourteaux et les différents traitements qu'on doit leur faire subir pour arriver à en retirer l'homocréosol à l'état de pureté absolue.

(1) C'est aussi à l'obligeance de M. Barillot que je dois une certaine quantité de la combinaison strontianique que j'ai pu utiliser plus tard pour la préparation de l'homocréosol.

La créosote est additionnée d'un excès de lait de strontiane. On laisse en contact pendant 24 heures. Dans ces conditions, tous les phénols se combinent; mais tandis que les sels strontianiques des monophénols sont solubles dans l'eau, ceux des éthers monométhyliques des diphénols ne le sont pas.

On exprime à la presse, on délaye ensuite le gâteau strontianique dans son poids d'eau, on exprime de nouveau. Enfin, on répète ce dernier traitement en employant, non plus de l'eau, mais de l'alcool méthylique. On obtient ainsi une masse compacte d'abord à peu près incolore, mais qui ne tarde pas à se colorer en noir violet à sa surface. On délaye cette masse dans l'eau une dernière fois et on la met en contact avec de l'acide chlorhydrique concentré. L'attaque s'effectue lentement.

Au bout de 24 heures, les éthers monométhyliques des diphénols sont complètement séparés et viennent surnager la bouillie épaisse de chlorure de strontium. On les décante.

On a ainsi un mélange de gaïacol, de créosol, d'homocréosol et sans doute encore de petites quantités d'autres produits encore indéterminés et que nous nous proposons d'étudier.

Il s'agit maintenant de séparer ces différents corps. Pour cela, on les soumet d'abord à une simple distillation dans un matras dont le bouchon est surmonté d'un tube à deux boules. Ces produits retenant l'eau avec une grande énergie, on recueille d'abord une certaine quantité de ce liquide.

Quand cette eau est complètement chassée, le thermomètre monte brusquement à 205°, ou 206° et le gaïacol

distille, entraînant naturellement avec lui une certaine quantité des deux autres éthers monométhyliques. Dans cette première distillation, on recueille séparément :

- 1° Les produits qui passent de 205° à 215° ;
- 2° Ceux qui passent de 215° à 225° ;
- 3° Ceux qui passent au-dessus de 225° , jusqu'à 245° .

On pourrait croire que les produits qui, dans cette première distillation, ont passé de 205° à 215° , ne renferment pas d'homocréosol. Il n'en est rien.

Si, en effet, on soumet ces produits à une seconde rectification avec un tube Lebel-Henninger à trois boules, on observe que lorsque le thermomètre atteint 215° , il reste encore dans l'appareil une notable quantité de produits à point d'ébullition plus élevé. Ces produits sont recueillis dans la portion $215-225^{\circ}$ et, quand le thermomètre atteint cette dernière température, dans la portion $225-245^{\circ}$, il ne faut pas faire subir à cette portion $205-215^{\circ}$ moins de quatre rectifications dans un tube à trois boules pour la débarrasser des produits bouillant au-dessus de 215° .

On fait de même subir à la deuxième portion ($215-225^{\circ}$) un certain nombre de rectifications avec le même tube à trois boules. On peut ainsi, après quatre ou cinq rectifications, séparer de cette seconde portion les produits bouillant au-dessus de 225° .

Il reste donc maintenant une troisième portion contenant les produits $225-245^{\circ}$ et dans laquelle se sont naturellement accumulés les produits les plus riches en homocréosol.

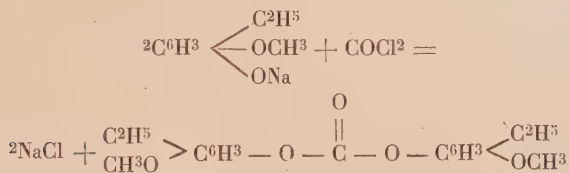
Elle contient encore du créosol qui, malgré son point

d'ébullition notablement moins élevé (218°), n'a pu en être complètement séparé; elle contient sans doute aussi ces homologues encore mal connus et dont nous avons déjà parlé. Après plusieurs essais comparatifs, nous nous sommes arrêté, pour la préparation définitive de l'homocréosol, aux portions qui, après quatre rectifications, passent de 226 à 232°. Malheureusement, quand on en arrive là, il ne reste plus beaucoup de produit utile.

Quoi qu'il en soit, il faut maintenant obtenir avec cette portion de l'homocréosol pur.

Pour cela, on a recours à l'oxychlorure de carbone : on dissout cette portion 226°-232° dans la soude en excès et on fait passer un courant d'acide chloroxycarbonique jusqu'à précipitation de la majeure partie du produit. Les diphénols sont ainsi transformés en éthers carboniques.

Avec l'homocréosol on a, par exemple :



Il est plus commode, du moins quand on opère en petit, d'utiliser pour cette réaction, non pas l'acide chloroxycarbonique gazeux, mais bien une solution de cet acide dans le toluène. Voici alors comment on opère :

La portion 226-232° est dissoute dans la soude en excès. Cette solution est introduite dans un ballon surmonté d'un entonnoir à brome, dans lequel on a introduit la quantité calculée d'oxychlorure. Au moyen du robinet

du tube à brome, on fait tomber lentement et par petites quantités à la fois la solution d'oxychlorure dans la solution sodique.

La réaction se fait avec énergie et dégage beaucoup de chaleur; aussi convient-il de placer le ballon dans un mélange réfrigérant ou tout au moins dans de la glace et de l'agiter fréquemment. Quand la solution d'oxychlorure est complètement écoulée, on retire le tube à brome, on bouche le ballon et on laisse la réaction se terminer lentement en ayant soin d'agiter fréquemment.

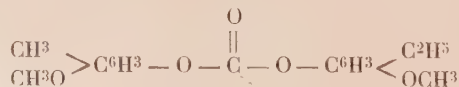
Au bout de 24 heures, on introduit le tout dans un appareil à décantation.

Les carbonates ont été en partie dissous dans le toluène et forment une couche surnageante qu'on sépare de la couche inférieure aqueuse.

Il faut maintenant les séparer du toluène.

Il suffit pour cela de faire une distillation dans le vide à une température voisine de 100°. Le mélange des carbonates reste au fond de la cornue sous la forme d'une masse colorée, fluide, qui ne tarde pas à se solidifier. On se trouve là, on le conçoit aisément, en présence d'un produit impur.

En effet, la portion 226-232° que nous avons traitée par l'oxychlorure, contenant du créosol et de l'homocréosol, il a dû se faire, dans cette réaction, du carbonate de créosol et carbonate d'homocréosol; il a même pu se faire un carbonate mixte de la forme :



Il faut donc purifier ce mélange. Pour cela, on l'essore à la trompe et on le lessive avec de l'éther. Le carbonate de créosol se dissout dans l'éther, le carbonate d'homocréosol, au contraire, est très peu soluble dans ce véhicule. Il suffit ensuite de faire une ou deux cristallisations dans l'alcool pour obtenir de magnifiques cristaux incolores, fondant à $108^{\circ},5$. Le carbonate de créosol fond à 143° , celui de gäïacol à 86° .

Ce carbonate pur saponifié, donne facilement de l'homocréosol pur. Cette saponification s'effectue rapidement avec la potasse alcoolique, plus lentement, mais complètement aussi avec la soude aqueuse.

Comme on le voit, la préparation de l'homocréosol et sa séparation d'avec le gäïacol et le créosol à partir de la créosote, constituent une opération longue et délicate. Il est vraisemblable que les huiles lourdes de hêtre, dont nous avons parlé, donneraient de bien meilleurs rendements et que, le cas échéant, l'industrie pourrait fournir ce produit en grande quantité.

Propriétés. — L'homocréosol se présente sous la forme d'un liquide à peu près incolore, présentant une odeur de girofle. Il bout à 229° - 230° .

Sa densité à 0° est de 1.0959.

Un litre d'eau en dissout environ 4 ou 5 grammes. Il est très soluble dans l'éther.

100 grammes de glycérine anhydre en dissolvent environ 2 grammes. Il se dissout dans l'huile en toutes proportions.

Si à une dissolution d'homocréosol dans l'eau on ajoute une goutte de perchlorure de fer en solution très étendue, on obtient une coloration verte extrêmement fugace ; après quelques secondes, la couleur passe au blanc sale et finalement au brun.

Quand on ajoute à une solution aqueuse d'homocréosol, suffisamment concentrée, une goutte d'acide sulfurique, on obtient un léger précipité blanc qui disparaît si on étend la liqueur.

Mais la réaction la plus sensible de l'homocréosol est celle qui se produit en présence de l'acide nitreux. Si à une solution très étendue d'homocréosol on ajoute une goutte d'acide sulfurique, puis une ou deux gouttes d'une solution de nitrite de soude à 5 pour 100, on obtient une belle coloration jaune. Avec des solutions plus concentrées, on obtient une très belle couleur orangé.

Cette réaction permet de déceler l'homocréosol dans l'urine et même d'en effectuer le dosage avec une exactitude suffisante.

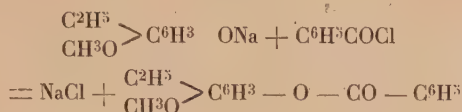
III. — Dérivé benzoylé de l'Homocréosol.

Pour préparer le dérivé benzoylé de l'homocréosol, j'ai suivi la méthode indiquée par Baumann (1) pour les alcools.

Cette méthode consiste à faire réagir à froid sur le phénol dissous dans un léger excès de soude et en pré-

(1) D. Ch. G., t. 19, p. 3218.

sence d'une certaine quantité d'eau, le chlorure de benzoyle.



On laisse en contact pendant 24 heures, en ayant soin d'agiter fréquemment. On épuise ensuite à l'éther; on sèche sur le chlorure de calcium et on distille pour séparer l'éther. On rectifie le résidu par distillation. On arrive ainsi à le faire cristalliser. Pour l'avoir tout à fait pur, il suffit de le faire cristalliser une seconde fois dans l'alcool à 95°.

Propriétés. — On obtient ainsi un très beau corps cristallisé en lamelles nacrées fondant à la température de 58°.

Il est soluble dans les dissolvants organiques.

L'analyse a donné les chiffres suivants :

COMBUSTION

Substance.		0,2459
H ² O.		0,1415
CO ²		0,6825
En centièmes :	Trouvé.	Calculé.
H.	6,39	6,25
C.	75,69	75

CHAPITRE II

I. — Détermination du pouvoir antiseptique.

On définit l'équivalent ou le coefficient antiseptique d'une substance, la quantité de cette substance qui est nécessaire pour empêcher le développement de tel microbe déterminé dans un kilogramme de matière nutritive.

La détermination rigoureuse de cette constante physiologique est toujours délicate. Dans certains cas cette détermination est même absolument illusoire. Le coefficient antiseptique d'une substance donnée varie, d'ailleurs, suivant que l'on s'adresse pour en déterminer la valeur à tel ou tel microbe. On peut dire, d'une façon générale, que cette valeur est plus faible quand elle a été déterminée par rapport à un microbe pathogène que quand elle l'a été par rapport à un microbe saprophyte.

N'envisageant pour l'instant que ce seul point de vue, on peut déjà dire : il n'y a pas d'équivalent antiseptique d'une substance, il y a des équivalents antiseptiques de cette substance.

La considération de l'espèce du microbe n'est d'ailleurs pas le seul point dont il faille se préoccuper dans l'appréciation de l'équivalent antiseptique d'un corps.

La composition chimique du milieu, la température, l'âge, l'ancienneté de la culture, la quantité de microbes qui servent à l'ensemencement sont autant de conditions qu'il ne faut pas perdre de vue si l'on veut obtenir des résultats ayant quelque valeur.

En outre, ainsi que l'a montré M. le Pr Bouchard, « il y a lieu de distinguer entre la mort réelle et définitive et la mort apparente ou vie latente ». Comme on le voit, le problème est en somme des plus complexes et, « pour le résoudre, il faut être rompu aux difficultés de l'expérimentation. A cette condition seulement on pourra, dans les questions de cet ordre, porter un jugement avec quelque autorité ».

C'est ici le moment d'ajouter que pour certaines substances la détermination du coefficient antiseptique est en quelque sorte impossible. Ces substances sont celles qui sont insolubles ou très peu solubles dans l'eau. Certains observateurs ont cru pouvoir tourner la difficulté en dissolvant la substance dans un liquide plus ou moins neutre, tel que l'alcool ou la glycérine. On ne saurait trop insister sur l'inexactitude des résultats obtenus dans ces conditions.

En effet, ni l'alcool ni la glycérine ne peuvent être considérés, physiologiquement, comme des milieux neutres et indifférents. Ils ont un pouvoir antiseptique propre dont l'action vient s'ajouter à celle du corps dissous, soit pour l'augmenter, soit pour le diminuer, en tous cas, pour le modifier. C'est ainsi par exemple que la présence de l'alcool éthylique dans les bouillons de culture augmente dans de notables proportions le pou-

voir antiseptique du sublimé. Ainsi, tandis que le sublimé en solution aqueuse empêche, à la dose de 40 milligrammes par litre de bouillon, le bacille pyocyanogène de se multiplier, et supprime, à la dose de 30 milligrammes, sa fonction chromogène ; il suffit, quand on ajoute 10 centimètres cubes d'alcool éthylique par litre d'une dose de 6 milligrammes pour arrêter le développement du bacille et de 2 milligrammes pour supprimer sa fonction chromogène.

Est-ce à dire qu'il n'y ait pas quelquefois intérêt à tenter la détermination du coefficient antiseptique d'une substance dissoute dans un véhicule autre que l'eau ? Assurément non. Il est clair en effet que toutes les fois qu'on se proposera de rechercher, non pas le coefficient antiseptique absolu d'une substance, mais seulement la valeur de ce coefficient comparé à celui de telle autre substance prise dans les *mêmes* conditions, cette méthode pourra être employée. Mais on ne devra pas perdre de vue que de pareilles déterminations présentent surtout un intérêt théorique. On verra par ce qui va suivre que les recherches expérimentales que j'ai entreprises ont été poursuivies avec le souci constant de m'écarter le moins possible des données générales que je viens de développer.

II. — Expériences relatives à la détermination du pouvoir antiseptique de l'Homocréosol.

Dans une première expérience, en quelque sorte préliminaire, j'ai préparé deux milieux de culture ayant

même composition au point de vue de la teneur en éléments nutritifs, mais préparés, l'un avec de l'eau distillée pure, l'autre avec de l'eau distillée tenant en dissolution un millième d'homocréosol.

La composition de ces milieux était la suivante :

A.	{	Eau distillée.	100 cc
		Peptone.	3 grammes
		Chlorure de sodium.	1 —
		Phosphate de soude.	0,01
B.	{	Eau distillée homocréosolée à 1 p. 1000.	100 cc
		Peptone.	3 grammes
		Chlorure de sodium.	1 —
		Phosphate de soude.	0,01

Ces deux liquides nutritifs ont une réaction légèrement acide, de même intensité, assez faible d'ailleurs pour ne pas entraver le développement des bactéries.

Ces milieux sont répartis dans de petits matras Pasteur préalablement stérilisés au four à flamber et portés à l'autoclave pendant 20 minutes à la température de 120°. On a mis dans chaque matras 10 centimètres cubes de liquide et on préparé deux séries de 5 matras.

Série A. — Deux des matras de cette série sont conservés comme témoins. Dans les trois autres on ensemence une goutte d'un bouillon de culture de bactéries banales rencontrées dans une eau analysée au laboratoire et en plein développement. Au bout de vingt-quatre heures, les deux ballons témoins sont encore stériles ; les trois autres cultivent normalement. Au bout de quarante-huit heures, les deux témoins sont encore demeurés sté-

riles ; les trois autres cultivent abondamment. On conclut tout d'abord de ces résultats que la culture, à laquelle on s'était adressé pour faire cesensemencements, était bien vivante et qu'elle pouvait servir à ensemen- cer la série B.

On répète avec cette série B les expériences précédentes, c'est-à-dire qu'on conserve deux ballons témoins et qu'on enseme- nce les trois autres avec une goutte de la même culture de bactéries banales. Après vingt-quatre heures aucun des ballons n'a encore cultivé ; plusieurs jours après ils sont encore stériles.

Cette première série d'opérations était simplement destinée à me donner une idée très approximative du pouvoir antiseptique de la substance.

Les résultats que je viens d'exposer étaient pourtant déjà encourageants. J'entrepris alors une deuxième série d'expériences beaucoup plus précises, beaucoup plus variées, beaucoup plus instructives aussi, comme on le verra, que celles de la première série. Ce sont ces opérations que je vais maintenant décrire, me réservant d'ailleurs de les réunir plus loin dans un tableau d'ensemble, de façon à les rendre plus saisissables.

Le 24 avril, je prends 24 matras Pasteur préalablement stérilisés et dans chacun desquels j'introduis 10 centimètres cubes de bouillon ordinaire. Je répartis ces 24 matras en six séries de la façon suivante :

1^{re} Série :

Ballon témoin a.			
Ballon n° 1 avec.	1	p. 1000	d'homocréosol
Ballon n° 6.	2	—	—
Ballon A.	3	—	—

2^e Série :

Ballon témoin <i>b</i> .			
Ballon n° 2 avec.	1	—	—
Ballon n° 7.	2	—	—
Ballon B.	3	—	—

3^e Série :

Ballon témoin <i>c</i> .			
Ballon n° 3 avec.	1	—	—
Ballon n° 8.	2	—	—
Ballon C.	3	—	—

4^e série :

Ballon témoin <i>d</i> .			
Ballon n° 4.	1	—	—
Ballon n° 9.	2	—	—
Ballon D.	3	—	—

5^e Série :

Ballon témoin <i>e</i> .			
Ballon n° 5.	1	—	—
Ballon n° 10.	2	—	—
Ballon E.	3	—	—

6^e série :

Ballon témoin <i>f</i> .			
Ballon n° 6.	1	—	—
Ballon n° 11.	2	—	—
Ballon F.	3	—	—

Dans chacun des matras de la première série j'ensemence une goutte d'un bouillon de culture de charbon datant du 22 avril et obtenue avec le sang du cœur d'un cobaye venant de succomber à une injection de charbon symptomatique faite 48 heures auparavant.

Dans chacun des matras de la deuxième série j'ensemence une goutte d'un bouillon de culture de staphylocoque datant aussi du 1^{er} avril.

Dans la troisième série j'ensemence du pyocyanique datant du 1^{er} avril.

Dans la quatrième du subtilis récent; dans la cinquième du bacterium coli, et dans la sixième du typhique également récents.

Résultats. — *Série n° 1* (charbon). — Après vingt-quatre heures, le bouillon témoin a abondamment cultivé. Aucun des autres n'a rien donné. On en conclut que le charbon ne cultive pas dans un bouillon contenant 1 pour 1000 d'homocréosol. Il restera à rechercher la dose minima (plus petite que 1 pour 1000) capable d'empêcher son développement.

Série n° 2 (staphylocoque). — Le bouillon témoin a abondamment cultivé. Le bouillon n° 2 (1 pour 1000) a également cultivé; les autres sont demeurés stériles. La dose minima est donc comprise entre 1 et 2.

Série n° 3 (pyocyanique). — Le bouillon témoin a cultivé. Le bouillon à 1 pour 1000 a également cultivé, mais la fonction chromogène paraît supprimée. La dose minima est comprise entre 1 et 2 pour 1000.

Série n° 4 (subtilis). — Le bouillon témoin et le bouillon à 1 pour 1000 ont cultivé. Les autres sont demeurés stériles. Mêmes conclusions que précédemment.

Série n° 5 (B. coli). — Le bouillon témoin a abondamment cultivé. Le bouillon à 1 pour 1000 a aussi cultivé, faiblement après 24 heures, plus abondamment après 48 heures. Conclusions : une dose de 1 pour 1000 d'homocréosol retarde le développement du B. coli mais ne l'empêche pas. Il y aura lieu de rechercher la dose mortelle.

Série n° 6 (typhique). — Le bouillon témoin et le bouillon à 1 pour 1000 ont cultivé ; les autres n'ont rien donné. Comme pour le *B. coli*, il y a eu du retard dans le développement de la culture qui n'est devenue vraiment évidente qu'après 48 heures.

En résumé, les expériences précédentes démontrent que dans le bouillon homocréosolé à 1 pour 1000, le charbon ne pousse pas ; que dans un bouillon au même titre le pyocyanique pousse, mais que sa fonction chromogène est tout au moins suspendue ; enfin que cette même dose de 1 pour 1000 ne s'oppose pas au développement du staphylocoque, du *B. coli*, du subtilis et du typhique.

Ces expériences montraient en même temps qu'aucun des microbes ci-dessus ne pousse dans un bouillon homocréosolé à 2 pour 1000. Dans tous les cas il restait à déterminer les doses minima capables de s'opposer au développement des divers microbes que nous venons d'énumérer. Nous indiquerons dans un instant les résultats auxquels nous ont conduit les expériences relatives à la recherche de ces doses minima.

Mais une autre question fort intéressante se posait aussi, à savoir si aux doses que j'ai indiquées comme capables de s'opposer au développement des microbes ensemenés, ces microbes étaient définitivement tués ou si au contraire ils étaient seulement en état de vie ralentie. Pour résoudre le problème il était nécessaire de retransplanter ces microbes dans un milieu normal, c'est-à-dire ne contenant pas de produit antiseptique. Ma première expérience a porté sur le charbon. Après 48

heures le passage du charbon a légèrement cultivé. Après 72 heures la culture est plus intense.

Cette expérience est intéressante. Elle nous montre que la dose de 1 pour 1000 est plus que suffisante pour empêcher le développement du microbe, mais qu'elle est insuffisante pour tuer la spore charbonneuse; elle nous montre qu'à cette dose la spore entre seulement en état de vie ralentie, mais qu'il suffira de la transplanter sur un milieu normal pour la voir devenir le point de départ d'une nouvelle génération de bactériidies. Elle confirme en somme ce que l'on sait de la résistance extraordinaire de cette spore.

Enfin, un autre point était encore à élucider, celui de savoir si la nouvelle génération de bactériidies, née de spores ayant subi pendant plusieurs jours l'action nocive de l'antiseptique, possédait une virulence normale ou si, au contraire, cette virulence avait été atténuée. Pour éclaircir ce point, j'ai fait à un cobaye une injection intrapéritonéale avec un quart de centimètre cube de la culture dont je viens de parler. L'animal mourut au bout de 48 heures. Les passages faits avec les bouillons contenant 2 pour 1000 d'homocréosol et où les autres microbes sur lesquels j'ai expérimenté n'avaient pas pu se développer, sont demeurés stériles.

En définitive, les expériences que je viens de rapporter montrent que la dose de 2 pour 1000, non seulement empêche d'une façon absolue le développement de ces microbes mais qu'elle les tue. De plus, l'expérience relative au charbon montre que la dose de 1 pour 1000 est suffisante pour arrêter le développement de ce microbe, mais qu'elle ne suffit pas pour le tuer.

Je devrais donc rechercher cette dose. Pour cela, j'ai ensemencé une goutte d'une culture de charbon datant de quelques jours dans 10 centimètres cubes de bouillon ordinaire. Après 48 heures, la nouvelle culture était en plein développement. Je l'ai alors additionnée d'une goutte d'homocréosol, quantité qui correspond à très peu près à 2 pour 1000 (1).

J'ai abandonné cette culture à elle-même pendant 24 heures à la température ordinaire. Au bout de ce temps j'ai fait un passage dans 10 centimètres cubes de bouillon ordinaire. Après 24 heures, la culture était déjà apparente ; après 48 heures elle était abondante.

J'ai répété la même expérience en ajoutant deux gouttes d'homocréosol. Cette dose se montre encore insuffisante pour enlever à la spore son pouvoir germinatif. Toutefois on observe que le pouvoir germinatif se manifeste déjà un peu plus tard que dans l'expérience précédente.

Enfin, une troisième expérience est faite après addition de trois gouttes d'homocréosol. Cette fois, le nouvel ensemencement ne donne aucun résultat. On en peut conclure que la quantité d'antiseptique nécessaire pour enlever définitivement à la spore charbonneuse son pouvoir germinatif est compris entre 4 et 6 pour 1000.

(1) Pour toutes ces expériences, en effet, je me suis constamment servi du même compte-gouttes. Cet instrument donnait 45 gouttes au gramme d'homocréosol.

III. — Détermination des doses minima d'antiseptique nécessaires pour empêcher la germination.

Les recherches que j'ai exposées plus haut ont simplement montré que la dose de 1 pour 1000 empêchait le développement du charbon et que la dose de 2 pour 1000 empêchait celle des autres microbes sur lesquels ont porté ces recherches.

Ces résultats étaient naturellement insuffisants; et il y avait lieu de rechercher pour chacun de ces microbes la dose minima susceptible de produire le même effet. Ce sont ces expériences que je vais maintenant rapporter.

1° Charbon. — Je prépare deux bouillons *a* et *b* contenant, l'un (*a*) 0,75 pour 1000 d'homocréosol, l'autre (*b*) 0,85 pour 1000. Dans chacun d'eux j'ensemence deux gouttes d'une culture de charbon et je place les deux matras à l'étuve à 37°. Après 24 heures, le bouillon (*a*) a cultivé; le bouillon (*b*) est demeuré stérile et est encore stérile après plusieurs jours. J'en conclus que la dose minima que je cherchais à déterminer est comprise entre 0,75 et 0,85 pour 1000. J'aurais pu essayer de déterminer plus exactement encore cette dose minima. Je ne l'ai pas fait parce que je ne crois pas qu'on puisse demander aux expériences du genre de celles que je rapporte une précision absolument mathématique.

En suivant la même méthode j'ai trouvé que les

doses minima pour les autres microbes étaient comprises entre :

1,25 et 1,50 pour.	{ Staphylocoque. Typhique. Subtilis.
1,50 et 1,75 pour..	B. Coli.
1,75 et 2 pour..	Pyocyanique.

IV. — Action de l'Homocréosol sur le vibron septique.

Les expériences précédentes, pour nombreuses et variées qu'elles aient été, ne m'ont pas encore paru suffisantes. Il m'a semblé qu'il serait intéressant d'essayer l'action de l'homocréosol dans des conditions différentes de celles que j'ai fait connaître. Pour réaliser ces conditions nouvelles, je me suis adressé au bacillus septicus. On sait en effet que la vitalité comme la virulence du vibron septique peuvent, dans certaines conditions, et cela grâce à la résistance des spores, se conserver pendant fort longtemps (M. Arloing a pu en conserver pendant neuf ans avec toutes ses propriétés biologiques). Mes expériences ont porté sur une poudre septique préparée depuis quelques mois seulement au laboratoire de M. le Pr Pouchet, par dessiccation dans le vide, du sang et de la pulpe de certains organes d'animaux morts de septicémie. Cette poudre possédait une virulence considérable, ainsi que cela résulte des inoculations que j'ai pratiquées sur les animaux témoins au cours des expériences que je vais rapporter.

Le 14 mai, je prends environ 5 grammes de poudre

septique dont je fais trois parts à peu près égales. Chacune d'elles est enveloppée dans un morceau de linge fin et placée dans une boîte de Pietri. On remplit l'une de ces boîtes avec de l'eau distillée simple, l'autre avec de l'eau distillée additionnée de 1 pour 1000 d'homocréosol, enfin la troisième avec de l'eau distillée additionnée de 2 pour 1000 d'homocréosol. On laisse la macération se faire pendant 24 heures. Au bout de ce temps on exprime le résidu de ces différentes macérations et on filtre au travers d'une mousseline très fine.

On obtient ainsi un liquide ne tenant en suspension que des particules de poudre extrêmement fines.

Je prends alors trois cobayes :

1° Un cobaye mâle pesant 575 grammes.

Je fais à cet animal une injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube du liquide provenant de la macération de la poudre septique dans l'eau distillée ordinaire.

2° Un cobaye mâle pesant 590 grammes.

Injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube du liquide provenant de la macération de la poudre septique dans la solution d'homocréosol à 1 pour 1000.

3° Un cobaye femelle pesant 480 grammes.

Injection de 1 centimètre cube du liquide provenant de la macération de la poudre septique dans la solution d'homocréosol à 2 pour 1000.

Résultats : Ces injections avaient été pratiquées le samedi 14 mai vers 5 heures. Le premier animal mourait dans la nuit du dimanche au lundi, soit 24 heures environ après l'injection.

A l'autopsie, je trouve la cavité péritonéale remplie de liquide séreux ; l'intestin est distendu par des gaz ; le foie a la teinte ordinaire caractéristique. Je fais des préparations avec le liquide séreux de la cavité péritonéale et avec des frottis obtenus à la surface du foie. Dans les unes et dans les autres le bacillus septicus est abondant.

Cette première expérience montrait clairement la virulence du produit septique que j'avais employé.

Le second cobaye succombait le 19 mai. A l'autopsie on retrouvait également le vibrion septique.

Le troisième cobaye (injection à 2 pour 1000) succombait aussi le 19 mai, mais quelques heures avant le précédent.

Les doses d'homocréosol que j'avais ajoutées au liquide de macération n'avaient donc pas suffi pour stériliser le produit septique ; elles avaient pourtant été suffisantes pour ralentir la marche de la septicémie, pour en retarder les effets.

Je dois pourtant signaler un fait qui dans ces deux dernières expériences peut, au premier abord, paraître contredire la conclusion que je viens de tirer. On remarquera en effet que l'animal n° 3, celui qui a reçu du produit septique ayant subi l'action de la solution antiseptique la plus concentrée, a succombé avant l'animal n° 2.

En réalité, la contradiction est plus apparente que réelle. Tout d'abord en effet, l'animal n° 3 pesait beaucoup moins que l'animal n° 2. En second lieu, il est possible que dans des expériences de cette nature, l'évolution des accidents, la rapidité de leur marche soient, jusqu'à un certain point, sous la dépendance de la quantité du

produit septique injecté. Il est vraisemblable aussi que, parmi le nombre incommensurable de spores contenues dans le produit septique en question, il doit se trouver des éléments plus résistants les uns que les autres. Peut-être, dès lors, ces derniers se trouvaient-ils en plus grande quantité dans le liquide injecté à l'animal qui a succombé en dernier lieu.

Je me hâte d'ailleurs d'ajouter que c'est là une simple hypothèse, reposant sur une conception qui n'a rien d'in vraisemblable mais qui est purement théorique.

Il est possible encore que la contradiction que j'ai signalée puisse trouver son explication non pas dans l'inégalité de résistance des spores du produit septique, mais plus simplement dans l'inégalité de résistance des deux animaux inoculés.

Quoi qu'il en soit, ces deux expériences montraient qu'on peut avec des solutions d'homocréosol à 1 ou 2 pour 1000, sinon atténuer la virulence du vibrion septique, du moins retarder dans une certaine mesure l'apparition des accidents mortels.

Il restait à savoir si l'on pourrait, en augmentant plus ou moins les doses ci-dessus, arriver à stériliser complètement des produits contenant ce vibrion. Or voici deux nouvelles expériences qui montrent qu'on le peut.

Le 1^{er} juin, j'injecte à un cobaye pesant 540 grammes 1 centimètre cube de liquide septique préparé comme précédemment, mais provenant d'une macération faite avec de l'eau distillée homocréosolée à 2, 5 pour 1000. L'animal succombe au bout de 4 jours. A l'autopsie je retrouve le vibrion septique.

Le même jour, j'injecte à un second animal pesant 630 grammes 1 centimètre cube de liquide septique provenant d'une macération faite avec une solution aqueuse d'homocréosol à 3, 5 pour 1000. L'animal est encore vivant.

En résumé, on peut voir, d'après ce qui précède, que dans ces recherches sur le pouvoir antiseptique de l'homocréosol j'ai constamment cherché à m'éloigner le moins possible des conditions qui, seules, permettent de déterminer rigoureusement et scientifiquement l'équivalent antiseptique d'un corps.

Je ne prétends pourtant pas avoir réussi à observer dans tous les cas *toutes* les conditions nécessaires pour imprimer à ces recherches un caractère absolument rigoureux et scientifique.

C'eût été un travail considérable et presque impossible à mener à bien dans des recherches entreprises simultanément sur plusieurs microbes. Mais j'ai tenu, avant tout, à opérer sur un assez grand nombre d'espèces, vivant souvent dans des conditions biologiques très différentes. Il m'a semblé en effet que ce serait peut-être contribuer à montrer une fois de plus que l'équivalent antiseptique d'un corps n'est pas un facteur absolu ; que c'est une valeur qui est fonction de plusieurs variables et dans la détermination de laquelle il convient précisément de faire tout d'abord intervenir la notion d'Espèce.

Les chiffres que je donne dans le tableau ci-après et qui traduisent seulement les principaux résultats obtenus le prouvent d'ailleurs jusqu'à l'évidence, puisqu'ils montrent que l'équivalent antiseptique de l'homocréosol peut

varier du simple au double suivant l'espèce de microbe considérée,

Certains auteurs ont voulu ranger les antiseptiques par ordre de puissance. Ce que je viens de dire me dispense de me préoccuper de la place qu'il conviendrait d'accorder à l'homocréosol dans une classification qui ne repose pas sur des recherches faites dans des conditions comparables.

Il n'existe pas encore en effet de procédé universellement adopté pour mesurer la valeur antiseptique d'un corps. En dehors même de la notion d'espèce sur l'importance de laquelle je viens d'insister, les méthodes employées par les différents auteurs sont tellement différentes entre elles, elles ont porté sur des milieux de composition chimique si diverse qu'il devient impossible de les comparer.

Tableau comparatif des principaux résultats obtenus dans les recherches relatives à la détermination du pouvoir antiseptique de l'Homocréosol.

DOSES d'ANTISEPTIQUE par kilog. de bouillon	CHARBON	STAPHYLO- COQUE	PYOCYANIQUE	SUBTILIS	B. COLI	TYPHIQUE
0 750	Cultive.					
0 875	Ne cultive pas.					
1			Suppression de la fonction chromogène.		On observe un ralentissement dans le développement	On observe un ralentissement dans le développement
1 250		Cultive.		Cultive.		Cultive.
1 500		Ne cultive pas.		Ne cultive pas.	Cultive.	Ne cultive pas.
1 750			Ne cultive pas.		Ne cultive pas.	
2 000		Mort définitive.	Mort définitive.	Mort définitive.	Mort définitive.	Mort définitive.

CHAPITRE III

I. — Détermination du pouvoir toxique.

On définit l'équivalent toxique d'un corps le nombre qui exprime la quantité de ce corps qui est nécessaire pour tuer 1 kilogramme de matière vivante. Cette détermination est extrêmement délicate et on obtient des chiffres tout à fait différents suivant les conditions dans lesquelles on a opéré. M. Chabrié, dans une communication à la Société chimique a appelé l'attention sur la nécessité de tenir compte, dans la détermination des toxicités des facteurs suivants :

- p* Poids de la substance introduite.
- c* Concentration de la solution injectée.
- E* Temps employé à faire l'injection.
- P* Poids de l'animal.
- T* Temps que l'animal met à mourir.
- d* Nature du dissolvant.
- n* Nature du poison.
- t* Température de l'injection.
- i* Méthode employée.
- N* Nature de l'animal.
- S* Sexe de l'animal.
- θ* Température centrale de l'animal.

(1) Séances du 28 avril 1893 et du 12 mai 1893.

M. Chabrié suppose, de plus, l'animal sain et d'âge moyen.

On ne saurait nier l'importance capitale des très nombreuses précautions expérimentales dont M. Chabrié pense devoir s'entourer pour la détermination de l'équivalent toxique d'une substance chimique. Il est permis toutefois de faire remarquer qu'on ne peut pas demander à l'expérimentation physiologique une précision mathématique qu'elle ne peut pas donner. Cela est surtout vrai pour les expériences du genre de celles qui nous occupent. En effet, deux animaux de même espèce, pris dans des conditions aussi identiques que possible, ne réagissent pas toujours *identiquement* au point de vue physiologique. Tous les physiologistes ont d'ailleurs noté ces différences sans cependant pouvoir en déterminer les causes réelles. Il est vraisemblable qu'elles doivent être rapportées à des causes idiosyncrasiques tout à fait comparables à celles qu'on observe si fréquemment chez l'homme.

Un point important à considérer, c'est celui qui est relatif à la nature de l'agent de dissolution du corps toxique. Il faut naturellement employer un liquide aussi neutre que possible, non seulement au point de vue chimique, mais encore au point de vue physiologique. L'alcool, qu'on a peut-être trop souvent employé dans ces déterminations, ne me paraît pas réaliser la dernière condition dont je viens de parler. La glycérine serait sans doute préférable. C'est en effet un liquide moins étranger que l'alcool à l'organisme, mais la glycérine commerciale est souvent un peu acide et plus ou

moins caustique. Enfin, pour ce qui est de l'homocréosol, elle ne dissout pas suffisamment de ce corps pour pouvoir être employée.

Pour toutes mes expériences jé me suis adressé à l'huile d'amandes douces dans laquelle l'homocréosol se dissout en toutes proportions. En raison même de cette solubilité indéfinie de l'homocréosol dans les huiles grasses, je devais tout d'abord porter mon attention sur le titre auquel il conviendrait de s'arrêter pour les solutions à injecter.

Mes premières expériences m'ayant démontré la très faible toxicité de l'homocréosol, je dus bientôt renoncer à l'emploi des solutions trop diluées. Comme on le verra dans la suite, j'aurai dû dans ce cas injecter à mes animaux des doses relativement considérables d'huile. Or, ces injections doivent être poussées très lentement et les animaux les supportent mal. De plus, l'huile forme sous la peau des collections qui ne s'affaissent que difficilement et lorsque ces collections acquièrent un certain volume, la pression y devient suffisante pour refouler le liquide au dehors, par l'orifice de l'injection. Pour toutes ces raisons je me suis arrêté aux solutions faites à parties égales. Un facteur également important à considérer dans la recherche de l'équivalent toxique d'une substance, c'est la voie d'introduction de cette substance.

La méthode de choix paraît être l'injection intra-veineuse. Elle présente en effet l'avantage de répartir instantanément et uniformément la matière toxique dans l'organisme. On peut donc savoir exactement quelle

quantité est présente à un moment donné, aucune partie n'a pu échapper, à cause de la soudaineté avec laquelle la substance est introduite et distribuée, et aussi, à cause de la rapidité avec laquelle les symptômes apparaissent et se succèdent (M. Bouchard). Malheureusement, avec les corps gras on ne peut pas songer à avoir recours aux injections intraveineuses. Il peut en effet se produire dans ces conditions des embolies graisseuses mortelles.

Je ne parle que pour mémoire de l'introduction de la substance par la voie digestive. C'est bien de toutes la plus défectueuse. Si l'animal n'est pas à jeun, son estomac et son intestin sont remplis de matières alimentaires plus ou moins complètement digérées ; la substance introduite s'incorpore alors avec ces matières et peut être éliminée par la voie rectale sans avoir à aucun moment exercé une action quelconque sur les parois du tube digestif. Si au contraire l'animal est à jeun depuis un certain temps, son tube digestif est vide ; mais alors cet animal se trouve vraisemblablement dans des conditions de faiblesse physiologique qu'il est impossible d'apprécier et qui ôtent toute espèce de rigueur à l'expérimentation.

J'ai donc eu recours aux injections sous-cutanées.

Comme animal j'ai choisi le cobaye.

Dans les observations de toxicologie expérimentale « il ne faut pas se contenter d'étudier l'effet immédiat produit par les médicaments, il faut s'assurer que des effets tardifs n'amèneront pas la mort longtemps après ; les sels de mercure, l'arsenic, le phosphore, la nitroglycérine, se fixent dans les cellules et modifient profondément leur nutrition. L'effet immédiat peut être nul, les effets

tardifs sont considérables et souvent mortels (M. Bouchard).

Je crois qu'en l'espèce, l'influence tardive de ces effets doit être beaucoup moins importante que lorsqu'il s'agit des substances dont parle M. Bouchard. L'élimination des composés phénoliques est en effet très rapide et le contact avec les éléments anatomiques ne persiste pas assez longtemps pour apporter dans ces éléments des modifications pouvant encore, longtemps après, retentir sur le fonctionnement de ces éléments.

Il m'a semblé en somme qu'avec le corps que j'étudiais et vraisemblablement aussi avec beaucoup d'autres, il y avait surtout lieu d'étudier les effets immédiats.

Mais encore, que faut-il entendre par « effets immédiats » ? Doit-on considérer seulement comme tels les accidents mortels qui se manifestent au cours des premières minutes ou des premières heures qui suivent l'injection ? Doit-on aussi considérer comme « effets immédiats » les accidents qui ne surviennent que 48 ou 72 heures après l'introduction du poison dans l'organisme ? Dans mes expériences j'ai considéré comme effets immédiats les accidents mortels déterminés par l'injection sous-cutanée d'une dose suffisante pour que l'animal succombe dans un espace de temps compris entre 18 et 30 heures.

Je crois d'ailleurs que, surtout quand il s'agit de substances faiblement toxiques, il est bien difficile, sinon impossible, de fixer avec quelque précision les limites de temps entre lesquelles succombera un animal auquel on aura fait absorber une dose calculée d'un corps de toxicité connue.

Théoriquement la chose paraît simple, et si l'on désigne par t le temps au bout duquel un animal de poids P a succombé sous l'influence d'une dose p de toxique, il semble que le temps x au bout duquel le même animal aurait succombé sous l'influence d'une dose p' du même toxique doive être donné par une équation très simple de la forme $\frac{t}{p} = \frac{x}{p'}$.

En réalité on ne peut pas, expérimentalement, résoudre cette équation. La matière organique vivante ne saurait en effet être assimilée à un tout parfaitement homogène et doué de propriétés physico-chimiques constantes.

Il en résulte que la rapidité des effets provoqués par une substance toxique n'est pas seulement subordonnée à la dose de cette substance toxique, mais qu'elle est aussi subordonnée à des propriétés vitales qui sont variables, non seulement avec les espèces mais aussi avec les individus.

1^{re} expérience. — Cobaye mâle de 830 grammes.

Injection de 1 centimètre cube de la solution d'homocréosol au demi.

Température de l'animal avant l'injection	39°,1
— 1/2 heure après	38°,6
— 1 heure après	38°,3
— 2 heures après	38°,2
— 3 heures après	38°,6
— 4 heures après	38°,9

Pendant tout ce temps l'animal ne présente aucun signe morbide appréciable et, en somme, l'action du liquide injecté se manifeste seulement par un abaissement de température qui ne dépasse pas 1°.

2^e expérience. — Cobaye femelle de 875 grammes.

Injection de 2 centimètres cubes de la même solution.

Température de l'animal avant l'injection 38°,9

— 1/2 heure après 37°,3

— 1 heure après 37°,1

— 1 heure 1/2 après 36°,9

— 2 heures après 37°,2

— 3 heures après 37°,7

— 4 heures après 38°,2

— 5 heures après 38°,6

3^e expérience. — Cobaye mâle de 360 grammes.

Injection de 1 centimètre cube de la même solution.

Température avant l'expérience 39°,2.

On observe comme dans les cas précédents un abaissement de température dans les premières heures qui suivent l'injection, mais l'animal ne succombe pas non plus.

En somme, si on envisage les quantités d'homocréosol injectées à ces animaux relativement à leur poids, on trouve les rapports suivants :

$$1^{\text{er}} \text{ animal. } \cdot \frac{0,50}{830} = \frac{1}{1660}$$

$$2^{\text{e}} \text{ animal. } \cdot \frac{1}{875}$$

$$3^{\text{e}} \text{ animal. } \cdot \frac{0,50}{360} = \frac{1}{720}$$

On en peut conclure que cette dose de $\frac{1}{720}$ n'est pas suffisante pour empoisonner un cobaye.

4^e expérience. — Je laisse reposer pendant 48 heures l'animal de la 3^e expérience.

Au bout de ce temps je lui fais une injection de 2 centimètres cubes de solution à 1/2.

Température avant l'injection 39°.

Dix minutes environ après l'injection, l'animal paraît atteint de paralysie du train postérieur, il se traîne péniblement.

Température 1/2 heure après 37°,9

— 1 heure après 36°,1

— 1 heure 1/2 après 35°,3

— 2 heures après 35°.

— 3 heures après 34°,5

Pendant les heures suivantes et jusqu'au soir, la température reste à peu près stationnaire et oscille entre 33°,8 et 34°,6. L'animal paraît d'ailleurs de plus en plus faible.

Je quitte le laboratoire à 7 heures.

Le lendemain, à 9 heures du matin, l'animal est agonissant, sa température rectale est de 25°,2.

Il succombe à 10 heures; le thermomètre placé depuis un instant à demeure, marque 24°,6. L'animal a donc succombé en 18 heures sous l'influence d'une dose égale à $\frac{1}{360}$ de son poids. Toutefois, étant donné que ce cobaye avait déjà reçu, 48 heures auparavant 0^{sr},50 d'homocréosol, que ce n'était pas en somme un animal *neuf*, cette expérience ne permettait pas de tirer une conclusion définitive.

5^e expérience. — Cobaye mâle de 385 grammes.

Injection de 2 centimètres cubes de la même solution.

L'animal présente au début les mêmes phénomènes de paralysie du train postérieur déjà signalés chez le précédent; la température suit une marche décroissante à peu près identique, et la mort arrive au bout de 22 heures.

Comme on le voit, cette 5^e expérience précisait les indications de la 4^e.

Néanmoins, j'ai voulu la répéter sur des animaux de plus forte taille, afin de savoir si je retrouverai chez eux, comme dose mortelle, le même chiffre de $\frac{1}{350}$ à $\frac{1}{400}$ du poids de l'animal.

6^e expérience. — Cobaye femelle de 600 grammes.

Injection de 4 centimètres cubes de la même solution.

Mêmes symptômes que précédemment, même marche de la température ; mort au bout de 28 heures.

Il est intéressant de noter que les phénomènes généraux qui accompagnent l'intoxication par l'homocréosol sont très analogues à ceux qui ont été observés par MM. Gilbert et Maurat dans l'intoxication par le gaïacol ou le créosol.

Après une courte période d'agitation, les animaux s'affaiblissent, se traînent difficilement puis tombent sur le côté, en proie à des trépidations, souvent très violentes, des pattes. Leur sensibilité s'émousse, leurs pupilles se contractent. Leur cœur bat avec plus de lenteur et leur température s'abaisse progressivement. Leur respiration devient plus rare, plus ample, l'inspiration est brusque et l'expiration prolongée.

On constate en outre chez ces animaux une augmentation des principales sécrétions, notamment de la lacrymale, de l'urinaire et parfois de l'intestinale.

Enfin la mort survient dans un coma profond accompagnée d'une hypothermie considérable.

J'ai répété ces mêmes expériences sur d'autres animaux de poids différents. Elles m'ont toutes conduit à cette conclusion que, pour les limites de temps que j'ai indiquées, la dose mortelle d'homocréosol est d'environ 1/350 à 1/400 du poids de l'animal.

Si maintenant, afin de fixer l'équivalent toxique tel qu'on le définit, on rapporte ces résultats au kilogramme

d'animal, on trouve que pour tuer cette quantité de matière vivante il faut une dose comprise entre 2,5 et 3,3.

On trouvera peut-être que l'écart entre ces deux chiffres limites est un peu considérable. Je crois qu'il n'est guère possible de les déterminer avec plus de précision quand il s'agit de substances peu toxiques, comme cela paraît en somme être le cas pour l'homocréosol.

D'après la valeur de l'équivalent que je viens de déterminer, on voit en effet que pour amener chez un homme de taille et de poids moyens des accidents mortels, il faudrait de 150 à 200 grammes d'homocréosol. Ces chiffres paraissent énormes et j'aurais voulu entreprendre avec un autre animal que le cobaye, avec le chien par exemple, des expériences comparatives. Le temps m'a manqué pour le faire. Mais, je le répète, ces chiffres me paraissent bien élevés pour mesurer avec exactitude la dose vraiment toxique chez l'homme, et, en présence de ces résultats, je me demande si, dans les conditions où j'ai opéré, l'absorption s'est bien faite régulièrement et assez rapidement pour que la substance toxique ait pu agir à peu près en bloc. Peut-être en somme les injections sous-cutanées, quand elles sont faites avec un corps gras, constituent-elles un moyen défectueux de détermination de l'équivalent toxique. Je me propose de reprendre cette détermination dans des conditions différentes et si les résultats que je donne aujourd'hui se trouvent infirmés par mes nouvelles expériences, ils n'en demeureront pas moins intéressants puisqu'ils auront servi à éclaircir un point de toxicologie générale.

Valeur thérapeutique expérimentale. — Après avoir déterminé l'équivalent antiseptique et l'équivalent toxique de l'homocréosol, il me restait à en établir la valeur thérapeutique expérimentale.

Ce serait une erreur de croire que la valeur thérapeutique d'une substance augmente avec sa valeur antiseptique. Très souvent au contraire, il n'y a aucune concordance entre l'une et l'autre de ces deux données. Cela tient à ce que dans la détermination de la valeur thérapeutique expérimentale, on doit faire intervenir, non pas seulement la notion du pouvoir antiseptique de la substance, mais encore, celle de la puissance toxique. Soit par exemple le sublimé. Ce corps est le plus puissant des microbicides, c'est pour ainsi dire l'antiseptique idéal : et pourtant, considéré au point de vue tout particulier que nous envisageons en ce moment, le sublimé est un très mauvais médicament.

Voici au contraire le naphtol α ; ce corps est beaucoup moins antiseptique que le sublimé et cependant il a une valeur thérapeutique expérimentale bien supérieure à la sienne. Quelques chiffres suffiront à le faire comprendre. M. Bouchard a montré que l'équivalent toxique du sublimé était 0,0025 et que celui du naphtol α était 0,13. Il a montré d'autre part que l'équivalent antiseptique du sublimé (déterminé par rapport au staphylococcus aureus) était 0,0300, tandis que celui du naphtol α (déterminé par rapport au même microbe) était seulement de 0,12.

Cela veut dire qu'un animal tué par 0,0025 de sublimé n'aura que $\frac{0,0025}{0,0300}$ de son poids stérilisé, soit environ 0^{kg}_{gr},083 ; alors qu'un animal de même poids tué par 0,13

de naphthal α aurait eu $\frac{0.13}{0.12}$ de son poids stérilisé, soit environ 1^{kg} 084.

Le naphtol α a donc une valeur thérapeutique beaucoup plus grande que celle du sublimé, et si nous représentons par 100 la valeur thérapeutique du naphtol α , celle du sublimé nous sera donnée par l'équation

$$\frac{100}{x} = \frac{1.084}{0.083} \text{ d'où on tire } x = 7.65$$

Dans la même série d'expériences, M. Bouchard a démontré que la valeur thérapeutique de la créosote était 19 et celle du phénol 8.

La valeur thérapeutique d'un antiseptique sera donc représentée par la quantité de matière fermentescible capable d'être stérilisée par la dose de cet antiseptique que l'organisme pourra supporter sans dommage pour lui.

Il va sans dire, d'après ce qui précède, que lorsqu'on veut chercher la valeur thérapeutique d'une substance, on doit le faire par comparaison avec un autre corps pris pour unité. Or, il se trouve que j'ai déterminé l'équivalent antiseptique de l'homocréosol par rapport au staphylococcus aureus. Je vais donc prendre comme terme de comparaison le naphtol α et par cela même le sublimé, le phénol et la créosote.

En se rapportant aux chiffres que j'ai donnés précédemment, on trouve que l'équivalent antiseptique de l'homocréosol est 1.25. Si nous prenons d'autre part le chiffre 2.5 pour exprimer l'équivalent toxique, nous voyons que le poids d'animal stérilisé par ces 2.5 d'homocréosol est exprimé par le rapport $\frac{2.5}{1.25}$, soit par le chiffre 2.

Par conséquent, la valeur thérapeutique du naphtol α étant 100, celle de l'homocréosol sera :

$$\frac{2 \times 100}{1,084} = 184,5$$

En somme, on le voit, l'homocréosol, en raison de sa faible toxicité, constituerait un médicament de premier ordre.

En résumé, un corps aura une valeur thérapeutique d'autant plus grande qu'il sera plus nuisible pour la cellule parasitaire et qu'il le sera moins pour la cellule animale. Et théoriquement on en conclut qu'on peut, sans tuer un animal infecté, l'imprégner d'une quantité d'antiseptique suffisante pour rendre les cellules de son organisme inhabitables par l'agent infectieux. En fait, on ne peut appliquer absolument aux organismes vivants les résultats obtenus par l'étude des antiseptiques dans les milieux de culture inertes (M. G. Pouchet).

II. *Résultats cliniques.* — La valeur thérapeutique d'un médicament, établie d'après les considérations que je viens de développer, est en somme une donnée surtout théorique et dont la clinique ne saurait se contenter. D'ailleurs, cette donnée ne pourrait fournir d'indications utiles que dans le but assez restreint d'appliquer le médicament au traitement des maladies infectieuses. Or, dans l'étude des propriétés thérapeutiques de l'homocréosol, cette action particulière du produit n'était pas la seule que je voulusse envisager. Il me paraissait surtout intéressant de rechercher si l'homocréosol possédait une ac-

tion antithermique comparable à celle du gaïacol. Cette recherche devient d'autant plus utile, dès maintenant, que l'homocréosol paraît posséder un pouvoir toxique bien inférieur à celui du créosol. Malheureusement, les ressources cliniques dont j'ai pu disposer ne m'ont pas permis d'arriver à cet égard à des résultats que je puisse considérer comme définitivement acquis. Pour mener à bien cette étude de clinique expérimentale, j'aurais dû m'établir presque en permanence au lit du malade ; je ne le pouvais pas.

Grâce cependant à l'obligeance de M. le D^r Gombault, j'ai pu faire à l'hospice d'Ivry quelques expériences préliminaires indispensables. Désirant étudier les effets des badigeonnages d'homocréosol, je devais tout d'abord établir que ce corps n'est pas caustique et qu'on peut impunément l'appliquer sur l'épiderme intact. Je devais ensuite montrer qu'appliqué sans dommage sur l'épiderme intact, il est réellement absorbé par cet épiderme et éliminé par le rein. Ces expériences préliminaires pouvaient être faites sur un sujet quelconque.

Ce sont ces essais, qu'avec l'aide de M. Day, interne en pharmacie du service, j'ai pu pratiquer sur un malade de M. Gombault.

J'ai tout d'abord établi qu'appliqué sur la peau, l'homocréosol n'est pas caustique.

Pour cela, j'ai fait avec 2 grammes d'homocréosol un large badigeonnage sur la région sternale du thorax. Audessus, j'ai appliqué une large bande de taffetas gommé, puis une épaisse couche de ouate, et le tout a été maintenu à l'aide d'un large bandage de corps. Cette opération

a été faite à midi. Pendant les heures suivantes, le malade n'a accusé ni malaises ni démangeaisons. L'appareil n'a été enlevé que le lendemain et la peau ne présentait aucune trace de rubéfaction.

Quelques jours après, j'ai fait chez le même malade une application d'homocréosol, dans le but spécial de m'assurer de l'absorption de ce corps par l'épiderme intact, de son élimination plus ou moins rapide et enfin de la possibilité d'en effectuer le dosage dans les urines.

Pour résoudre cet ensemble de questions, il est nécessaire de s'entourer d'un certain nombre de précautions. On connaît, en effet, les intéressantes expériences de MM. G. Linossier et Lannois sur l'absorption du gaïacol par la peau intacte et les controverses auxquelles ces expériences ont donné lieu. MM. Linossier et Lannois avaient établi que les badigeonnages de gaïacol produisaient chez leurs malades un abaissement de température et ils admettaient que cet abaissement de température était le résultat de l'absorption de ce médicament par la peau. Cette absorption fut d'abord niée par M. Guinard. Un peu plus tard cependant, M. Guinard, dans une communication à la *Société des Sciences médicales de Lyon*, reconnaissait cette absorption comme un fait hors de doute. Plus tard encore, MM. Guinard et O. Stourbe revenaient sur cette question de l'absorption du gaïacol par la peau et essayaient d'en préciser le mécanisme. Ils faisaient remarquer, avec raison, qu'au premier abord les faits annoncés par MM. Linossier et Lannois paraissent être en désaccord avec le rôle que les physiologistes attribuent à l'épiderme sain; mais, que le pouvoir absorbant

de la peau pour les gaz et pour les vapeurs n'ayant jamais été discuté, c'était probablement là que se trouvait la clef de la particularité que manifeste le gaïacol.

Il paraît certain, en effet, que c'est à l'état de vapeur que le gaïacol est absorbé par la peau. On en trouve la preuve dans le fait démontré par M. Guinard, que les effets qui sont toujours très marqués quand la région est protégée contre l'évaporation, sont au contraire presque nuls quand celle-ci peut se produire.

MM. Linossier et Lannois ont d'ailleurs fourni depuis, à l'aide d'un petit appareil aussi simple qu'ingénieux, la démonstration directe de ce fait.

Pour étudier l'absorption de l'homocréosol et son élimination, j'ai cherché à m'éloigner le moins possible des conditions indiquées par les auteurs que je viens de citer.

J'ai fait, à midi, chez le malade dont j'ai déjà parlé, un badigeonnage avec 2 grammes d'homocréosol. J'avais l'intention, en commençant cette expérience, de recueillir les urines tous les quarts d'heure, au moins pendant les premières heures.

Mon malade ne put, malheureusement, uriner que deux fois dans le cours de l'après-midi. Mon examen n'a donc porté que sur deux échantillons :

- a) Un premier échantillon (120 centimètres cubes) recueilli une demi-heure après le badigeonnage ;
- b) Un second échantillon (140 centimètres cubes) recueilli cinq heures après le badigeonnage.

Je ne dirai rien des différents procédés qui ont été proposés pour rechercher directement les composés phé-

noliques dans les urines. Ces procédés me paraissent tous être mauvais.

L'homocréosol, comme les autres phénols, doit vraisemblablement passer dans les urines sous la forme de dérivé sulfoconjugué. Pour le retrouver, il faudra donc d'abord dédoubler cette combinaison.

Je me suis arrêté à la méthode proposée par Saillet pour la recherche de la créosote. Cette méthode consiste à distiller l'urine diluée et additionnée d'acide sulfurique et à doser la créosote dans le produit distillé. Pour faire ce dosage, on a recours à une méthode colorimétrique basée sur la coloration plus ou moins intense que prend un volume déterminé du liquide distillé quand on y ajoute de l'acide nitrique et ensuite de l'ammoniaque.

En réalité, ce qui agit dans l'acide nitrique pour produire cette coloration, c'est l'acide nitreux que contient cet acide ; il est donc préférable d'avoir recours à une solution de nitrite de soude que l'on fera agir en présence d'acide sulfurique.

Voici en somme comment j'ai opéré pour faire cette recherche.

Premier échantillon. — L'urine étendue d'une fois environ son volume d'eau est additionnée de 5 pour 100 d'acide sulfurique. On distille dans un ballon muni d'un réfrigérant, et on arrête la distillation quand quelques gouttes du produit distillé ne donnent plus la réaction de l'homocréosol. J'ai recueilli de la sorte 200 centimètres cubes de liquide. Pour le dosage, je me suis servi de deux longues cloches à gaz, mesurant environ 1 centimètre cube de diamètre.

Dans l'une j'ai ajouté 10 centimètres cubes d'une

solution titrée d'homocréosol, préparée avec 0^{gr},50 centigrammes pour 1000, puis une goutte d'une solution de nitrite de soude à 5 pour 100, et enfin une goutte d'acide sulfurique. Dans la seconde cloche j'ai ajouté aussi 10 centimètres cubes du produit distillé, une goutte de la solution de nitrite et une goutte d'acide sulfurique.

J'ai obtenu du premier coup, dans les deux tubes, une coloration identique. Or, 10 centimètres cubes de la solution titrée d'homocréosol renferment 0^{gr},005 de ce corps. Il est facile d'en conclure que les 200 centimètres cubes du produit distillé renferment $0,005 \times 20$, soit 0^{gr},10 d'homocréosol.

Deuxième échantillon. — En opérant de la même façon, je trouve que les 140 centimètres cubes d'urine recueillie 5 heures après le badigeonnage, renferment 0^{gr},3970 d'homocréosol.

Ces dosages montrent : 1° que, comme le gaïacol, l'homocréosol est absorbé par l'épiderme intact; 2° que comme pour le gaïacol son élimination est très rapide, puisque après une demi-heure on peut en retrouver 0^{gr},10 dans 120 centimètres cubes d'urine.

Ces faits bien établis, il me restait à rechercher si, comme le gaïacol, l'homocréosol possède des propriétés antithermiques.

Ainsi que je l'ai déjà dit, les expériences que j'ai pu faire à ce point de vue ne sont pas assez nombreuses pour que j'en puisse considérer les résultats comme définitifs. Toutefois, l'observation que je vais rapporter permet déjà d'espérer que, comme antithermique, l'homocréosol ne sera pas inférieur au gaïacol.

Il s'agit d'une jeune fille de 18 ans entrée le 15 juin dernier à Baujon, dans le service (1) de M. le P^r Debove.

Je ne crois pas utile de mentionner ici les renseignements recueillis sur cette malade soit au point de vue de ses antécédents héréditaires, soit au point de vue de ses antécédents personnels, et je me bornerai à indiquer rapidement les signes qu'elle fournit actuellement.

A la percussion on trouve une légère submatité à la base et en arrière du poumon gauche ainsi qu'au sommet et en arrière du poumon droit.

L'auscultation fournit les signes suivants : en avant et à gauche, respiration légèrement soufflante ; en arrière, respiration soufflante aux deux sommets, surtout marquée à gauche.

On perçoit en outre des râles muqueux dans tout le côté droit de la poitrine et quelques râles sonores du côté opposé. En résumé, il s'agit vraisemblablement d'une tuberculose pulmonaire à début insidieux. Comme température, on note depuis son entrée à l'hôpital les chiffres suivants :

15 juin.		{	m.
			s. 39,5
16 —		{	m. 38,6
			s. 38,5
17 —		{	m. 37,8
			s. 38,2
18 —		{	m. 37,6
			s. 38,4
19 —		{	m. 37,6
			s. 37,8

(1) Je dois cette observation à l'obligeance de mon ami Sainton, interne du service.

20 juin.	{	m. 37,4
	{	s. 37,4
21 —	{	m. 37,2
	{	s. 37,9
22 —	{	m. 37,6
	{	s. 38,4
23 —	{	m. 37,6
	{	s. 39,4
24 —	{	m. 37,8
	{	s. 39,3
25 —	{	m. 38
	{	s. 39,4

En somme, et c'est un point important à noter, depuis le 15 jusqu'au 25 juin la température n'est pas descendue au-dessous de 37°,3.

Le 26 juin, on fait un premier badigeonnage avec un gramme seulement d'homocréosol.

Température au moment du badigeonnage.	39°,4
— 1 heure après.	39°,4
— 2 —	39°
— 3 —	38°,3
— 4 —	38°,2

Il semble donc y avoir eu, sous l'influence de un gramme seulement d'homocréosol un abaissement notable de la température. Mais les chiffres ci-dessus ne traduisent pas, je crois, le fait le plus intéressant de cette première expérience.

J'ai fait remarquer plus haut en effet que du 15 au 25 juin, la température prise le matin s'était constamment maintenue au-dessus de 37°, 3; or le 26 au matin, le lendemain du jour où on a pratiqué le premier badigeonnage, la température était seulement de 36°,9. Sans être absolument affirmatif à ce sujet, il semble qu'on soit en droit

de rapporter à l'action du médicament cet abaissement de la température matutinale constaté pour la *première fois* depuis l'entrée de la malade à l'hôpital. Il est vrai que cette influence du médicament ne s'est pas manifestée durant toute la journée du 26, puisque le 27 la température du matin atteignait le chiffre de 38°,9.

Quoi qu'il en soit, il y avait lieu de faire une nouvelle expérience en augmentant la dose du médicament. Le même jour, à 3 heures de l'après-midi, on fit un second badigeonnage avec deux grammes d'homocréosol.

Température au moment du badigeonnage.	38°,9
— 1 heure après.	38°,8
— 2 —	38°,5
— 3 —	38°,1
— 4 —	37°,9
— 5 —	37°,4
— 6 —	37°,8

Le lendemain matin la température est de 38°,2.

En somme, comme on peut le voir d'après les chiffres ci-dessus, il semble que pendant les cinq premières heures qui ont suivi le badigeonnage, il y ait eu un abaissement à peu près régulier de la température, puisque, à partir de ce moment, la température s'est relevée pour atteindre de nouveau, au matin, un chiffre voisin de 38°.

Un point intéressant à noter, c'est que, durant ces essais, la malade n'a accusé aucune espèce de malaise; elle n'a eu ni démangaisons, ni vertiges, ni vomissements. En somme, si on s'en rapporte aux résultats fournis par ces premiers essais, on voit qu'au point de vue antithermique, l'action de l'homocréosol est très analogue à celle du gâïacol et du créosol.

Je n'ai pas noté toutefois l'hyperthermie qui accompagne souvent les badigeonnages de gaïacol ; mais rien ne prouve qu'elle ne se manifestera pas dans les observations ultérieures.

Enfin je dois ajouter que ces badigeonnages ont été pratiqués, volontairement, dans les conditions les moins favorables à l'action rapide du médicament.

Les différents auteurs qui se sont occupés de l'action antithermique du gaïacol ont tous remarqué en effet que cette action était à la fois plus rapide et plus intense quand les badigeonnages étaient faits sur la poitrine que lorsqu'ils étaient faits sur la cuisse.

Or, dans les expériences précédentes, les badigeonnages ont précisément été faits sur la cuisse. Il y a donc tout lieu d'espérer que les résultats qu'on obtiendra en faisant ces badigeonnages sur la région sternale du thorax seront plus satisfaisants encore.

Dans tous ces essais, il est absolument nécessaire de protéger la région badigeonnée contre l'évaporation. Cette précaution n'a pas été négligée. Voici d'ailleurs la technique qui a été suivie.

La cuisse de la malade a été soigneusement lavée à l'eau de savon puis à l'eau pure et parfaitement essuyée. L'homocréosol a été réparti aussi uniformément que possible, à l'aide d'un pinceau sur la région antéro-interne du membre. La cuisse tout entière a été ensuite enveloppée dans une large bande de taffetas gommé qu'on a fixé à l'aide d'une bande caoutchoutée faisant un grand nombre de fois le tour du membre.

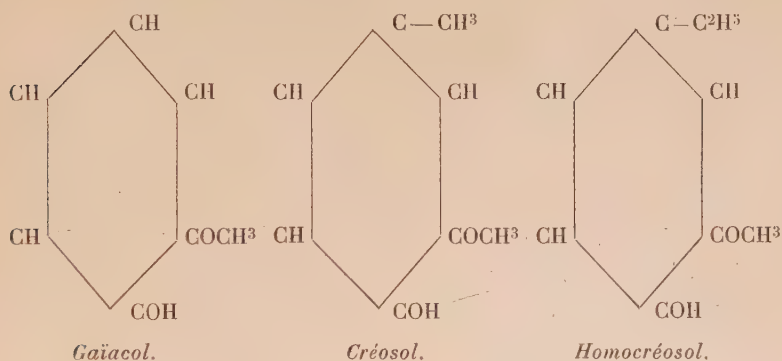
Je ne veux pas, je le répète, tirer de ces premiers résultats

une conclusion définitive. Toutefois, ils me paraissent suffisamment intéressants pour attirer l'attention des cliniciens sur le corps dont l'étude a fait l'objet du présent travail.

CHAPITRE V

Considérations sur les rapports qui peuvent exister entre la constitution chimique de certains corps et leurs propriétés physiologiques.

Le gaïacol, le créosol et l'homocréosol présentent, les uns avec les autres, des relations chimiques étroites, simples, bien établies, que mettent bien en évidence les trois schémas ci-dessous :



Ces schémas nous montrent que les deux derniers de ces corps diffèrent du premier par l'introduction successive de un puis de deux groupements CH^3 monovalents dans la molécule.

Dès lors, les questions suivantes se présentent naturellement à l'esprit. Quelles modifications l'introduction suc-

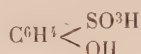
cessive de ces deux groupements CH^3 apporte-t-elle dans les propriétés physiologiques de la molécule de gaïacol ? Le coefficient antiseptique, l'équivalent toxique, la valeur thérapeutique de cette molécule s'en trouvent-ils augmentés ou affaiblis ? Dans quelles proportions le sont-ils ? Cette conception d'une relation possible de cause à effet entre la constitution chimique d'un corps et ses propriétés physiologiques est trop séduisante pour l'esprit pour être nouvelle. Elle dut s'imposer aux pharmacologistes le jour où Kékulé introduisit dans la science l'hypothèse si heureuse et si féconde de la structure hexagonale du benzène.

Depuis cette époque, un grand nombre de savants se sont attachés à son étude et à sa démonstration. Je citerai entre autres mémoires intéressants à consulter, ceux de MM. Cornelly et Frew, Rottenstein et Bourcart, A. Trillat, Dujardin-Baumetz, et Bardet, G. Oddo, Ludwig, de Vienne, Nensky et Boutmy, A. Miolati, W. Gibbs et E. Reichers, C. Chabrié, H. Soulier, V. Mering, G. Colosanti, Stokvis, Liebreich, Ehrlich et Heppmann, etc. Une revue générale de tous ces travaux ne saurait entrer dans le cadre de cette étude ; aussi je me bornerai à rapporter ici quelques résultats paraissant étayés par des faits bien observés et qui, par cela même, ont plus que la valeur d'une hypothèse.

Parmi les propriétés physiologiques caractéristiques des dérivés du benzène, il en est une qu'on retrouve constamment, c'est la puissance antiseptique. Mais si le pouvoir antiseptique s'étend à tous les dérivés benzéniques, il n'en est pas moins vrai qu'il se manifeste dans ces différents composés avec une intensité très inégale. Plus forte

dans le phénol que dans le benzène, voici déjà que la puissance antiseptique se trouve ainsi exaltée par le fait de la substitution d'un groupe OH à un atome d'H du noyau. De plus, si on substitue non pas un groupe OH à un atome d'H, mais deux groupes OH à deux atomes d'H, on augmente encore le pouvoir antiseptique de la molécule. Mais, quand on substitue deux atomes d'H du noyau par deux groupes hydroxyles, la théorie indique qu'on peut obtenir trois isomères de position : un dérivé ortho, un dérivé méta et un dérivé para. MM. Cornelly et Frew ont étudié particulièrement le pouvoir antiseptique des isomères bi-substitués et ils ont montré que, d'une manière générale, ce pouvoir antiseptique était plus élevé dans les dérivés para que dans les ortho et les méta dérivés.

Je ferai remarquer toutefois que ce n'est pas là une règle absolue, et j'en citerai un exemple remarquable. Il existe trois acides oxyphénylsulfureux répondant à la formule



Or, tandis que l'acide orthoxyphénylsulfureux ou *aseptol* est un antiseptique des plus puissants, les deux autres isomères sont à peu près inactifs.

En dehors des groupes hydroxyles dont je viens de parler, il existe, pour MM. Rottenstein et Bourcart, un certain nombre d'autres groupements qui, tant par leur nombre que par leur nature, augmentent le pouvoir antiseptique du noyau benzénique. C'est ainsi que ce pouvoir irait en augmentant, par l'accumulation des groupements CH³ dans la molécule. A un point de vue un peu différent, mais plus

important encore peut-être à considérer, je rappellerai encore l'influence des groupes C^2H^5 sur les propriétés hypnotiques de certains corps. A propos des sulfonals en effet, Baumann a montré que parmi ces composés, les seuls actifs étaient ceux qui renfermaient des groupements éthyliques et que, jusqu'à un certain point, l'intensité de leur action était liée au nombre de ces groupements contenus dans la molécule. Ainsi, parmi les trois sulfonals utilisés en thérapeutique, le plus actif serait le tétronal



Si les résultats que je viens de rappeler brièvement sont exacts, s'il est vrai que l'introduction des groupements OH et des groupements carbonés dans la molécule du benzène exalte le pouvoir antiseptique de cette molécule, l'homocréosol doit posséder un pouvoir antiseptique supérieur à celui du créosol et celui-ci doit à son tour se montrer supérieur au gaïacol. Malheureusement, ni le gaïacol, ni le créosol n'ont été étudiés à ce point de vue. Je me propose de faire cette étude en me plaçant exactement dans les mêmes conditions que celles où je me suis déjà placé pour étudier l'homocréosol.

En ce qui concerne le pouvoir toxique de ces différents corps, il semble vraiment qu'on puisse admettre que l'intensité de ce pouvoir est inversement proportionnel au nombre des groupements CH^3 qui entrent dans la molécule.

Les expériences de MM. Gilbert et Maurat ont en effet démontré que le créosol était moins toxique que le gaïa-

col ; je crois avoir de mon côté démontré que l'hémocréosol était beaucoup moins toxique que le créosol. Il ne faudrait pas toutefois se hâter de conclure que la diminution de la toxicité est le seul fait de l'accumulation des groupes CH^3 dans la molécule.

Peut-être en effet ce résultat est-il simplement dû à l'augmentation du poids moléculaire ; M. Desesquelle a beaucoup insisté sur l'importance qu'il convenait d'attacher à la considération du poids moléculaire dans les questions de cet ordre. Dès lors, l'influence du groupe CH^3 sur la diminution du pouvoir toxique d'une molécule quelconque ne serait pas une influence spécifique, mais tout simplement une influence pondérale.

C'est donc en somme, comme l'a écrit M. le Pr Gauthier, que la matière agirait sur nous par transmission de ses mouvements, fonctions eux-mêmes du poids de chacun des atomes et de leurs positions relatives, bien plus que par la nature même de l'espèce des éléments dont elle est composée...

En résumé, les données précises que nous possédons actuellement sur les rapports qui existent entre la constitution chimique d'un corps et ses propriétés physiologiques sont bien peu nombreuses. Cela montre une fois de plus qu'il est plus aisé de concevoir une hypothèse que de la vérifier ; et je ne saurais mieux terminer ce travail qu'en rappelant cette phrase d'un grand chimiste : « La théorie a des mœurs faciles, mais l'expérience est de moins bonne composition ».

CONCLUSIONS

I. — L'homocréosol, qui entre pour une faible proportion dans la composition de la créosote de hêtre, existe vraisemblablement en quantité beaucoup plus considérable dans la portion des goudrons de hêtre qui passent à la distillation à une température supérieure à 220°.

II. — Il donne avec facilité un dérivé benzoylé qui cristallise très bien.

III. — Son équivalent antiseptique, déterminé par rapport à 6 espèces différentes, s'est toujours montré inférieur à 2. A la dose de 3,5 pour 1000, il stérilise complètement une poudre organique préparée par dessiccation dans le vide du sang et de la pulpe de différents organes d'un animal ayant succombé à une infection rapide déterminée par le vibron septique.

IV. — Son pouvoir toxique est très faible.

V. — Sa valeur thérapeutique déduite des données pré-

cédentes s'est montrée bien supérieure à celle du naphтол, du phénol, de la créosote, etc.

VI. — Il a une action antithermique comparable à celle du gäïacol et du créosol.

VII. — Il est beaucoup moins toxique que ces deux derniers corps.

Vu :

Le doyen,

P. BROUARDEL.

Vu :

Le président de thèse,

POUCHET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AUDIGÉ et DUJARDIN-BEAUMETZ. — Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools. Paris, 1879.
- LEGENDRE, BARETTE et LEPAGE. — Traité pratique de l'antisepsie. Paris, 1888.
- BARDET et DUJARDIN-BEAUMETZ. — Sur la méthylacétanilide. *C. R. Acad. Sc.*, 1^{er} mars 1889.
- BÉHAL et CHOAY. — Recherche qualitative des phénols contenus dans la créosote officinale, créosote de hêtre et créosote de chêne. Extr. du *Bulletin de la Soc. chimique*.
- BÉHAL. — Les créosotes officinales. Paris, 1895.
- Ch. BOUCHARD. — Thérapeutique des maladies infectieuses. *Faculté de médecine*, 1887-1888.
- BOUTMY et NENSKI. — Influence du groupe carboxyle sur l'action toxique des substances aromatiques. *Arch. für experiment. Pathol. und Pharmakol.*, 1892, t. XXX.
- DE BUCK. — La série aromatique en thérapeutique. Paris, 1890.
- CHARRIN et ROGER. — Des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène. *Soc. de biol.*, 29 octobre 1897.
- CORNELLY et FREW. — Pouvoir antiseptique des dérivés de la benzine. *Chemical Society*, 15 mai 1890.
- DESEQUELLE. — *Thèse*, Paris, 1894.

FOUZES-DIACON. — Étude expérimentale du gaïacol et de quelques-uns de ses éthers. Montpellier, 1897.

A. GAUTIER. — Traité de chimie organique.

W. GIBBS et E. REICHERS. — Étude systématique de l'action physiologique des fonctions chimiques sur l'animal. *Ann. Journ.*, t. XII, p. 379 ; t. XIII, p. 289 et 307. Voir *Bulletin de la Soc. chimique*, 5 décembre 1893.

GAILLARD et MAIN. — Étude sur l'élimination de la créosote par les urines. 1892, p. 447.

GILBERT. — Note sur l'action antipyrétique du gaïacol et du créosol synthétiques employés en badigeonnages. *Bulletin de la Société de biologie*, 1894.

GILBERT et MAUNAT. — Du gaïacol synthétique. *Bulletin de la Soc. chimique*, 1893.

GUINARD. — *Bulletin de thérapeutique*, 1893.

GUINARD et O. STOURBE. — A propos de l'absorption et des effets du gaïacol appliqués en badigeonnages épidermiques. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1894.

G. LINOSSIER et M. LANNOIS. — Note sur l'absorption du gaïacol par la peau. *Bulletin de la Soc. de biol.*, 1894.

G. LINOSSIER et M. LANNOIS. — Note sur l'absorption des vapeurs de gaïacol par la peau. *Soc. de biol.*, 1894.

MAXIMOVITCH. — Des prop. antiseptiques du naphthol α et β .

V. MERING. — Histoire des antipyrétiques. Relations entre leur constitution chimique et leur action antipyrétique. *Pharm. Zeitung*, novembre et décembre 1893.

A. MIOLATTI. — Des rapports existant entre l'action physiologique des éléments et leur place dans le système périodique.

G. ODDO. — Relations entre la constitution chimique et l'action physiologique des composés de la série aromatique, *Gazetta chimica italiana*, août et septembre 1891.

G. POUCHET. — Antisepsie et antiseptiques. *Ann. d'hyg. publ.*, 1896.

ROBILLAUD. — Action antipyrétique des badigeonnages de gaïacol sur la peau.

RICHET. — Les procédés de défense de l'organisme. *Revue sc.*,
du 23 décembre 1893.

SAILLET. — Recherches sur l'élimination de la créosote par les
urines, 1892, p. 366.

A. TRILLAT. — Les produits chimiques employés en médecine.

WURTZ. — Dictionnaire de chimie (suppl., p. 536).



CHARTRES. - IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.